Acil Servise Başvuran Hastalarda Prokalsitonin Yüksekliği Bakteriyemi İçin Doğru Bir Biyobelirteç mi?

Is Procalcitonin a Valid Biomarker for Bacteremia in Patients Presenting to the Emergency Department?

Semiha Çelik-Ekinci[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, bakteriyemi ve prokalsitonin (PCT) arasındaki ilişki ve bakteriyemiyi saptamada PCT'nin eşik ("cut-off") değerinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler: 01 Ocak 2019 - 01 Nisan 2022 tarihleri arasında üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesinin acil servisine ateş şikayetiyle başvuran ve sepsis tanısı konulan erişkin (>18 yaş) hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Antibiyotik başlanmadan önce iki set kan kültürü alınan ve kan sayımı ile birlikte C-reaktif protein (CRP), PCT ve biyokimyasal tetkikleri yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bakteriyemisi olan ve olmayan hastalar; PCT, CRP, lökosit sayısı ve yaş açısından karşılaştırıldı. Bakteriyemiyi saptamada PCT için eşik değeri belirlendi.

Bulgular: İncelenen 4036 hastadan 301'i çalışmaya alındı. Hastaların 174 (%57.8)'ü erkek, 127 (%42.2)'si kadındı. Olguların 56 (%19)'sında bakteriyemi saptandı. En çok üreyen patojen koagülaz negatif stafilokoklar (%46) olup ikinci sıklıkta *Escherichia coli* (%23) tespit edildi. Prokalsitonin eşik değerinin ≥3.29 olarak belirlenmesinin bekteriyemi için özgüllüğü %80 ve negatif tahmin değeri (NTD) %89.5 olarak saptandı ["area under the ROC curve" (AUC)= 0.718, %95 güven aralığı (GA)=0.663 - 0.768]. Hastaların lökosit değerleri ile PCT değerleri arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon vardı (r=0.373, p<0.001). Benzer şekilde CRP değerleri ile PCT değerleri arasında da düşük düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.490, p<0.001).

Sonuç: Prokalsitonin değerinin bakteriyemiyi saptamada yüksek NTD ve yüksek özgüllüğe sahip olduğu tespit edildi. Bu nedenle, acil servise başvuran ve sepsis düşünülen hastalarda, erken ve hızlı antibiyotik başlanması için PCT değerinin ölçülmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: prokalsitonin, bakteriyemi, sepsis

ABSTRACT

Introduction: In this study, we aimed to determine the relationship between bacteremia and procalcitonin (PCT) and the cut-off value of PCT in detecting bacteremia.

Methods: Adult (>18 years old) patients admitted to our hospital's emergency department and diagnosed with sepsis between January 1, 2019, and April 1, 2022, were evaluated retrospectively. Patients whose complete blood count, C-reactive protein (CRP), PCT, and biochemical tests were performed and who had two sets of blood cultures taken before antibiotics were started were included in the study. Patients with and without bacteremia were compared in terms of PCT, CRP, leukocyte count, and age. The cut-off value was determined for PCT in detecting bacteremia.

Results: Of the 4036 patients evaluated, 301 patients were included in the study. 174 (57.8%) of the patients were male and 127 (42.2%) were female. Bacteremia was detected in 19% (56) of the cases. The most common pathogen was coagulase-negative staphylococci (46%), and *Escherichia coli* (23%) was the second most common. A cut-off value of ≥3.29 for PCT has 80% specifity, while the negative predictive value was 89.5% (area under the ROC curve [AUC]= 0.718, 95% confidence interval [CI]=0.663-0.768). There was a low level of positive correlation between leukocyte values and PCT values of the patients (r=0.373, p<0.001). Similarly, there was a low level of positive correlation between CRP values and PCT values (r=0.490, p<0.001).

Conclusion: According to the results of the study, PCT value was found to have a high negative predictive value and high specificity in detecting bacteremia. Therefore, we conclude that PCT value should be measured for early and rapid antibiotic initiation in patients who apply to the emergency outpatient clinic and are suspected of having sepsis.

Keywords: procalcitonin, bacteremia, sepsis

Cite this article as: Çelik-Ekinci S. [Is procalcitonin a valid biomarker for bacteremia in patients presenting to the emergency department?]. Klimik Derg. 2023;36(4):246-50. Turkish. **Sorumlu Yazar / Correspondence:** Semiha Çelik-Ekinci, **E-posta / E-mail:** dr_semiha@hotmail.com, **Geliş / Received:** 18 Mart / March 2023, **Kabul / Accepted:** 01 Ağustos / August 2023, **Yayın Tarihi / Published Date:** 25 Aralık / December 2023, **DOI:** 10.36519/kd.2023.4595

GİRİŞ

Sepsis, infeksiyona cevap olarak gelişen konak yanıtının hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu oluşturmasıdır. Yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilen ciddi bir sağlık sorunudur. Sepsisin erken tanısı ve uygun yönetimi ile sağkalım artarken yoğun bakım ihtiyacı da azalır (1). Sepsiste, bir infeksiyon odağı ile birlikte sistemik inflamasyon belirtilerinin mevcudiyeti ile tanı konabilir. Tanı için altın standart kan kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesidir. Ancak kültürde üreme için geçen sürenin uzunluğu nedeniyle ek tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (2). Günümüzde acil servislerde sepsis erken tanısı için C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) kullanılabilmektedir. Prokalsitoninin özgüllüğü CRP ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (3). Prokalsitonin sağlıklı bireylerde tiroid C hücrelerinde, 11. kromozomda bulunan kalsitonin geni ile ilişkili peptit-1'den (CALC-1) üretilen bir prohormondur. Tiroid C hücrelerinde oluşan PCT'nin tamamı kalsitonine dönüştürüldüğü için kan dolaşımında PCT saptanamaz ya da çok düşük düzeyde saptanır. Ancak kişide sistemik bir infeksiyon oluştuğu zaman, iki alternatif yolak ile ek PCT üretimi başlar. Bunlardan biri lipopolisakkarit veya mikroorganizmalardan gelen toksik metabolitler tarafından indüklenen doğrudan yoldur. Diğeri ise, infeksiyöz yolaklar sonucunda üretilen interlökin-6, tümör nekrozis faktör-α gibi mediatörler tarafından indüklenen dolaylı yoldur. Bu ek yolaklarla ortaya çıkan PCT düzeylerindeki artış, hastalarda sepsis tanısından erken şüphelenmeye ve erken antibiyotik başlanmasına yardımcı olur (1,2,4)

Tablo 1. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hasta Özellikleri (N=301)	n (%)
Yaş (Ortalama ± SS)	68.7 ± 15.3
Cinsiyet	
Kadın	127 (42.2)
Erkek	174 (57.8)
Tanı	
Pnömoni	230 (76.4)
Üriner sistem infeksiyonu	42 (14)
Yumuşak doku infeksiyonu	7 (2.3)
Diğer	22 (7.3)
C-reaktif Protein (Ortalama ± SS)	139 ± 78.7
Prokalsitonin (Ortalama ± SS)	6.9 ± 19.6
Lökosit (Ortalama ± SS)	12 818.4 ± 12 407.3
Kan Kültürü	
Üreme oldu	56 (18.6)
Üreme olmadı	245 (81.4)
Etken Mikroorganizma	
E. coli	13 (23.2)
K. pneumoniae	9 (16.1)
Koagülaz negatif stafilokoklar	26 (46.4)
S. aureus	6 (10.7)
E. feacalis	2 (3.6)

Bu çalışmada, acil servise başvuran ve sepsis tanısı konulan hastalarda PCT değeri ile kültür pozitifliği arasındaki ilişkinin incelenmesi ve PCT eşik değerinin belirlenmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER

01 Ocak 2019 - 01 Nisan 2022 tarihleri arasında üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesinin acil servisine ateş şikayetiyle başvuran ve sepsis tanısı konulan erişkin (>18 yaş) hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Antibiyotik başlanmadan önce iki set kan kültürü alınan ve kan sayımı ile birlikte CRP, PCT ve biyokimyasal tetkikleri yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Acil servise ateş şikâyeti ile başvuran ancak ateş nedeninin infeksiyon dışı bir hastalığa bağlı olduğu tespit edilen, viral infeksiyon tanısı konan ve hastane bilgi sisteminden verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

İstanbul Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen kan kültürü çalışmalarında üremeyi sinyalle saptayan otomatize BacT/ALERT® 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) sistemi; izole edilen suşların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde ise otomatize VITEK® 2 Compact (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) standartlarına uygun olarak yorumlanmıştır.

Hastane bilgi kayıt sisteminden geriye dönük olarak; yaş, cinsiyet, hemogram, CRP, kan kültürü sonucu ve PCT bilgileri alındı. Hastalar, kültürde üreme olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış olup bu iki grup yaş, lökosit sayısı, CRP ve PCT değerleri açısından karşılaştırıldı. Ayrıca bakteriyemiyi saptamada; PCT için duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri (PTD) ve negatif tahmin değeri (NTD) hesaplandı.

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 15.0 programı (IBM Corp., Armonk, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için χ^2 testi; normal dağılım gösteren değişkenler için Student t-testi kullanıldı. Dağılımı normal olmayan sürekli varyasyon gösteren değişkenlerde Mann-Whitney U istatistiksel analizleri yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.

Çalışma, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11 Ocak 2023 tarihinde 2023/17 karar numarasıyla onaylanmıştır.

BULGULAR

Acil servise ateş şikayetiyle başvuran 4036 hasta incelendi ve kriterlere uygun olan 174 (%57.8)'ü erkek, 127 (%42.2)'si kadın olmak üzere toplam 301 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları 19 ile 95 arasında değişirken, medyan yaş 71 idi. Değerlendirmeye alınan hastaların 245 (%81.4)'inin kan kültüründe üreme görülmezken, 56 (%18.6)'sında üreme olduğu saptandı. Çalışmaya alınan hastalarda %76 oranıyla en sık olarak pnömoni tanısı tespit edildi. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verildi. Bakteriyemisi olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında, kültürde üreme olan hastalar belirgin olarak daha yaşlı idi. Lökosit sayısı, CRP ve PCT değerleri bakteriyemisi olan grupta istatistiksel açıdan belirgin olarak daha yüksek saptandı (Tablo 2).

Hastaların lökosit değerleri ile PCT değerleri arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon olduğu görüldü (r=0.373, $p<0.001$). Benzer şekilde CRP değerleri ile PCT değerleri arasında da düşük düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.490, $p<0.001$). Prokalsitoninin özgüllüğü %80 ve NTD %89.5 olarak saptandı (Tablo 3). Prokalsitonin değeri ≥3.29 ng/ml olan

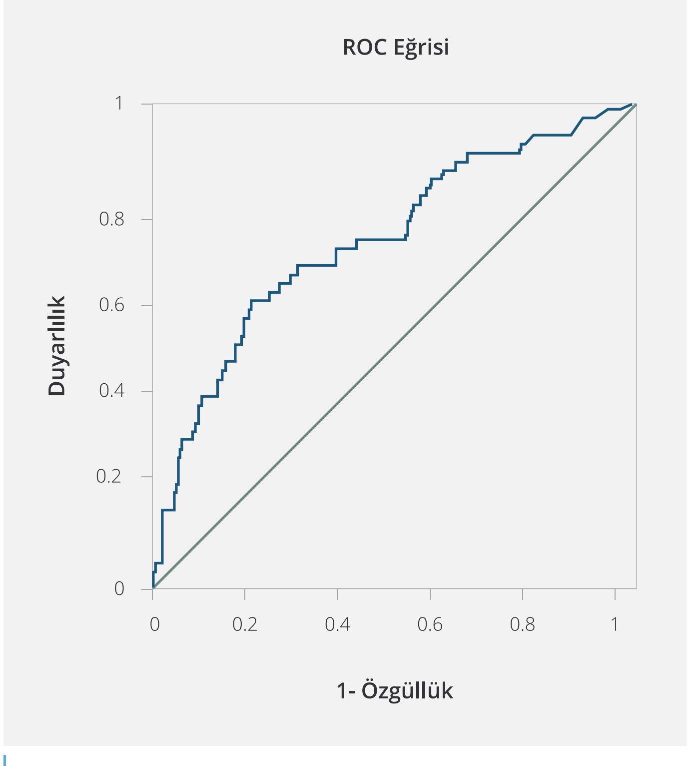
Tablo 2. Kan Kültüründe Üreme Olması ile Yaş ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Değişkenler (N=301)	Kan Kültüründe Üreme Yok (n=245)	Kan Kültüründe Üreme Var (n=56)	*p*
	Medyan (Minimum-Maksimum)	Medyan (Minimum-Maksimum)	
Yaş	70 (19-95)	77 (35-95)	0.008
C-Reaktif Protein (mg/lt)	123.6 (0.2-11 650)	151.3 (0.2-450)	0.040
Lökosit (mm^3)	9830 (7.9-149 790)	12 225 (33.1-58 110)	0.001
Prokalsitonin (ng/ml)	0.4 (0.01-91.7)	5.2 (0.01-242.6)	<0.001

Tablo 3. Bakteriyemiyi Saptamada PCT Düzeyinin Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri

Risk Faktörü	AUC (95% GA)	Sınır Değer	*p*	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PTD (%)	NTD (%)
Prokalsitonin	0.718 (0.663-0.768)	>3.29	<0.001	58.9	80	40.2	89.5

AUC: "Area under the ROC curve", **GA:** Güven aralığı, **PTD:** Pozitif tahmin değeri, **NTD:** Negatif tahmin değeri.
Gerçek Pozitif=33, Yalancı Pozitif= 23, Yalancı Negatif=49, Gerçek Negatif=196
Test geçerliliği=%76.1



Şekil 1. Bakteriyemi ve Prokalsitonin Düzeyine İlişkin ROC Eğrisi*

* "Area under the ROC curve" (AUC)=0.718.

hastaların 33 (%39.8)'ünde bakteriyemi var iken <3.29 ng/ml olan hastaların sadece 23 (%10.6)'ünde bakteriyemi olduğu tespit edildi (*p*<0.05). Prokalsitonin sonucu için eğri altından kalan alan ("area under the ROC curve" - AUC) 0.718 olarak bulunurken, eşik değerinin 3.29 olduğu saptandı. Bakteriyemide, PCT tanı testi için bulunan değerin orta düzeyde (%70-%80) ayırma yeteneği olduğu belirlendi (Şekil 1).

İRDELEME

Çalışmamızda, bakteriyemisi olan hastalarda olmayan gruba göre yaş ortalaması, lökosit sayısı, CRP ve PCT değerinin istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Ayrıca bakteriyemiyi saptamada PCT'nin yüksek özgüllük ve NTD'ye sahip olduğu da görüldü. Thomas-Rüddel ve arkadaşlarının (5) sepsis ile PCT arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında, PCT değerleri Gram-negatif bakteriyemi için 26 ng/ml (7.7-63.1), Gram-pozitif bakteriyemi için 7.1 ng/ml (2.0–23.3) ve kandidemi için 4.7 ng/ml (1.9-13.7) olarak hesaplanmış olup AUC değeri çalışmamıza benzer şekilde %72 (%95 GA=0.71-0.74) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde üçüncü basamak bir hastanenin yoğun bakımında yapılan benzer bir çalışmada, sepsis tanısı alan ve kan kültürü üremesi saptanan 410 hastanın 136'sında kan kültür üremesi olmuştur. Bakteriyemi saptanan ve sepsis tanısı alan bu hastalar, üremelerin Gram-negatif ve Gram-pozitif olması yönünden araştırılmış olup PCT düzeyi Gram-negatif üremesi olan hastalarda 7.31 ng/ml iken Gram-pozitif üremesi olan hastalarda ise 0.46 ng/ml olarak saptanmıştır. PCT için %70.83 duyarlılık ve %84.21 özgüllük ile eşik değer ≤1.3 ng/ml olarak belirlenmiştir. Yine bu çalışmada, PCT için AUC değeri 0.80 olarak hesaplanmıştır. Söz konusu çalışma kapsamında, özellikle bakteriyel/viral infeksiyon ayrımında prokalsitoninin yararlı olduğu saptanmıştır (6). Toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda prokalsitoninin, bakteriyel ve viral pnömoniyi ayırt etmede doğruluk oranı yaklaşık %65-70 oranında saptanmıştır (7). Çalışmamızda, PCT için özgüllük %80, NTD %89.5 iken PCT sonucu için AUC değeri 0.718 bulundu; PCT duyarlılığı ise %58.9 oranı ile literatür verilerinden daha düşük olarak saptandı.

Acil servise ateş yüksekliği ile başvuran hastalarda, sepsis tanısını hızla koyup şüphe oluşur oluşmaz antibiyoterapiye başlanması mortaliteyi azaltmaktadır (8). Sepsisin erken tanısı için PCT, CRP ve interlökin-6

gibi biyobelirteçler değerlendirilmiş ancak duyarlılıkları ve özgüllükleri sınırlı bulunmuştur. Prokalsitonin için yapılan bir çalışmada intravenöz endotoksin enjekte edilmiş ve enjeksiyondan 3-4 saat sonra PCT artışı gözlenmiş ve PCT dolaşımda 24 saat yüksek saptanmıştır (1).

Sepsis olgularında PCT'nin tanısal değerinin incelendiği bir çalışmada, PCT eşik değeri sepsis için 0.57 ng/ml (AUC=0.99) ve bakteriyemi için 4.68 ng/ml (AUC=0.94) olarak tespit edilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde bakteriyemi için PCT eşik değeri 3.29 ng/ml olarak saptandı.

Ülkemizde bir eğitim araştırma hastanesi acil servisine başvuran hastaların tam kan sayımındaki trombosit, kırmızı kan hücresi dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı ve PCT değerleri ile kan kültür üremelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, test edilen belirteçler arasında PCT'nin, Gram-negatif bakteriyemi için en iyi tanısal performansa sahip olduğu bildirilmiştir (10). Yine ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada, yataklı servisler ile yoğun bakımlarda yatan ve sepsis tanısı alan hastalar incelenmiş olup PCT, CRP, interlökin-6 ve 8 ile endoksin karşılaştırılmıştır. Söz konusu çalışmada, sepsisli hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve sepsisli hasta grubunda PCT'nin en güvenilir infeksiyon belirteci olduğu bildirilmiştir (11). Castelli ve arkadaşları tarafından sepsis ve çoklu organ disfonksiyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, CRP ve PCT ciddi sepsis ve organ disfonksiyonu ile ilişkili bulunmakla birlikte her iki testin duyarlılığı ve kinetiğinin farklı olduğu bildirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda ise CRP ve PCT'nin bakteriyemisi olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmasına karşın her iki test arasında düşük düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=0.490$, $p<0.001$).

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında, acil serviste bakılan PCT değerindeki artış ile bakteriyel infeksiyon veya sepsisten şüphelenilmesi için bir eşik değer bulunamadı. İspanya'da gerçekleştirilen bir kohort çalışmada, 653 hasta değerlendirilmiş ve 2.54 ng/ml değerinde bir eşik değer saptanmıştır. Söz konusu eşik değerin özgüllüğü ve duyarlılığının CRP ile laktattan çok daha yüksek olduğu ve ilk başvuruda >32.5 ng/ml gibi aşırı yüksek olan PCT değerinin mortalite için bağımsız bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Çalışmada, PCT değerinin diğer belirteçlere kıyasla daha erken artması, infektif ve infektif olmayan inflamasyon nedenlerini daha iyi ayırt etmesi ve sepsis şiddeti ile daha yakından ilişkili olması nedeniyle PCT değerinin, CRP'ye kıyasla daha üstün bir sepsis biyobelirteci olduğu sonucuna ulaşılmıştır (13). Bizim çalışmamızda da kan kültürlerinde üreme görülen hastaların yaş ve laboratuvar parametreleri dahil olmak üzere tüm değerleri, üreme olmayan gruba göre daha yüksek saptandı. Kan kültürü üremesi için PCT eşik değeri 3.29 olarak belirlendi ve PCT'nin bakteriyemiyi ayırt etme yeteneğinin orta düzeyde olduğu (%70-%80) tespit edildi. Eş zamanlı antibiyotik kullanımı, yavaş üreyen veya kültürde üremeye uygun olmayan patojenlerin varlığı gibi nedenlerle sepsis hastalarının %30'unda kan kültürünün negatif olarak sonuçlanabileceği bildirilmiştir (6). Çalışmamızda da PCT değeri çok yüksek olduğu halde kan kültürlerinde üreme olmayan hastalar mevcuttu. Söz konusu hastalara acil servise başvuruları sırasında kan kültürü alınmadan ampirik antibiyotik verildiği ya da daha önceki sağlık kuruluşu başvurusunda oral antibiyoterapi başlandığı tespit edildi.

Toplum kaynaklı pnömoninin incelendiği çalışmalarda, bakteriyemi oranı %12-42 arasında değişmektedir (14,15). Bizim çalışmamızda olguların %76'sında pnömoni olması sebebi ile bakteriyemi oranı (%19) düşük saptandı. Ayrıca olguların %14'ünde üriner sistem infeksiyonu olduğu ve bakteriyemisi olan olguların %23'ünde *Escherichia coli* ürediği tespit edildi.

Hastaların prognozu ve mortalitesi hakkında veri toplanamamış olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır.

Çalışmamız kapsamında PCT değerinin bakteriyemiyi saptamada yüksek NTD ve özgüllüğe sahip olduğu tespit edildi. Sonuç olarak; acil servise başvuran ve sepsis düşünülen hastalarda, erken ve hızlı antibiyotik başlanması için PCT değerinin ölçülmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Hasta Onamı

Veriler retrospektif olarak incelendiği için hasta onamı alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11 Ocak 2023 tarihinde 2023/17 karar numarası ile onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – S.Ç.E.; Tasarım – S.Ç.E.; Denetleme – S.Ç.E.; Kaynak ve Fon Sağlama – S.Ç.E.; Malzemeler/Hastalar – S.Ç.E.; Veri Toplama ve/veya İşleme – S.Ç.E.; Analiz ve/veya Yorum – S.Ç.E.; Literatür Taraması – S.Ç.E.; Makale Yazımı – S.Ç.E.; Eleştirel İnceleme – S.Ç.E.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Mierzchała-Pasierb M, Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring - procalcitonin as standard, but what next? Anaesthesiol Intensive Ther. 2019;51(4):299-305. [CrossRef]
2. Velissaris D, Zareifopoulos N, Lagadinou M, et al. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(1):466-79. [CrossRef]
3. Horns H, Draenert R, Nistal M. [Procalcitonin]. MMW Fortschr Med. 2021;163(11):54-5. German. [CrossRef]
4. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, Carroll KC, Desai S, Cosgrove SE. Does this patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients. Clin Infect Dis. 2020;71(5):1339-47. [CrossRef]
5. Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K, Bloos F; MEDUSA study group. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. Crit Care. 2018;22(1):128. [CrossRef]
6. Bilgili B, Haliloğlu M, Aslan MS, Sayan İ, Kasapoğlu US, Cinel İ. Diagnostic accuracy of procalcitonin for differentiating bacteraemic Gram-negative sepsis from Gram-positive sepsis. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2018;46(1):38-43. [CrossRef]
7. Self WH, Balk RA, Grijalva CG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, et al. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2017;65(2):183-90. [CrossRef]
8. Jekarl DW, Lee S, Kim M, Kim Y, Woo SH, Lee WJ. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. J Clin Lab Anal. 2019;33(9):e22996. [CrossRef]
9. Mustafić S, Brkić S, Prnjavorac B, Sinanović A, Porobić Jahić H, Salkić S. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. Med Glas (Zenica). 2018;15(2):93-100. [CrossRef]
10. Çolak A, Zeytinli-Aksit M, Toprak B, Özkalay-Yılmaz N. Diagnostic values of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and procalcitonin in early diagnosis of bacteremia. Turk Biyokim Derg. 2019;45(1):57-64. [CrossRef]
11. Sümer Ş, Erayman İ, Türk-Arıbaş E. [The role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and endotoxin in the early diagnosis and follow-up of the sepsis]. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2010;40(1):27-36. Turkish.

12. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. Crit Care. 2004;8(4):R234-42. [CrossRef]
13. Varela-Patiño M, Lopez-Izquierdo R, Velayos-Garcia P, et al. Usefulness of infection biomarkers for diagnosing bacteremia in patients with a sepsis code in the emergency department. Infez Med. 2020;28(1):29-36.
14. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. Chest. 2000;118(5):1344-54. [CrossRef]
15. Washio Y, Ito A, Kumagai S, Ishida T, Yamazaki A. A model for predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumococcal pneumonia: a retrospective observational study. BMC Pulm Med. 2018 Jan 30;18(1):24. [CrossRef]